

Erstellung eines Septikämie-Scores für adulte Pferde

Julia Breuer und Gerald Fritz Schusser

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Bernhard Huskamp gewidmet
für seine beispielhaften und vorbildlichen Beiträge
zur Pathogenese und Therapie der Kolik

Zusammenfassung

Die Septikämie ist ein schwerwiegender und häufig lebensbedrohlicher klinischer Zustand. Um die Diagnose möglichst schnell zu stellen, den Schweregrad einer Septikämie sowie ihren Verlauf objektiv einzuschätzen und eine eventuell erforderliche Intensivtherapie zeitnah einleiten bzw. im weiteren Verlauf entsprechend modifizieren zu können, wird bei Patienten mit Verdacht auf eine Septikämie die Verwendung eines Scoring Systems empfohlen. Ein solches System gibt es bislang für den Menschen und verschiedene Tierarten, bei den Equiden aber nur für Fohlen. Darum war es Ziel der vorliegenden Arbeit, ein solches System für adulte Pferdepatienten zu entwickeln und mit Hilfe von Patientendaten zu evaluieren. Es wurden elf klinische und fünf labormedizinische Parameter einbezogen, die auch für den Praktiker leicht zu erheben sind. Mit Hilfe dieser Parameter können für jeden Patienten zwischen 0 und 42 Punkten vergeben werden. Zunächst wurde das System an 30 Pferden mit nachgewiesener Septikämie (Septikämiegruppe) und an 30 Pferden ohne Septikämie (Kontrollgruppe) getestet. Anhand der Medianwerte dieser Gruppen und des Konfidenzintervalls wurde eine Einteilung anhand der ermittelten Punktzahl in positiv (≥ 13 Punkte), fraglich (10-12 Punkte) und negativ (≤ 9 Punkte) vorgenommen. Mit einer Sensitivität von 0,96 und einer Spezifität von 1,0 ist das Ergebnis mehr als zufriedenstellend. Da bei adulten Pferdenpatienten eine der häufigsten Ursachen für eine Septikämie eine Krankheit des Magen-Darm-Traktes ist, wurde das Scoring System anschließend bei 1836 Kolikpatienten mit acht verschiedenen Diagnosen (spastische Kolik, Equine gastric ulceration syndrome (EGUS), Obstipation des Colons oder Caecums, Kolonverlagerung, Strangulation des Dünndarmes, Strangulation des Dickdarmes, akute Colitis oder thrombotisch-embolisch Kolik) angewendet. Erwartungsgemäß lag der höchste Sepsis-Score bei Patienten mit akuter Colitis (Median = 10) oder thrombotisch-embolischer Kolik (Median = 7) vor. Niedrige Werte hatten dagegen Pferde mit spastischer Kolik, EGUS und Obstipation des Colons oder Caecums (jeweils Median = 3). Das entwickelte Scoring System ließ sich bei den vorhandenen Patienten einfach anwenden und ermöglicht auch ohne zeit- und kostenaufwändige Blutkultur eine schnelle und sichere Einschätzung eines Patienten bezüglich des Vorliegens einer Septikämie. Insbesondere bei Pferden mit Kolik ist es hilfreich für die Einschätzung der Prognose und Entscheidung über eine intensivmedizinische Therapie inklusive Antibiotika-Einsatz. Bei Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie können mit Hilfe des Sepsis-Scores Prognose und Narkoserisiko besser eingeschätzt werden und dem Tierarzt sowie dem Tierbesitzer bei der Entscheidung für oder gegen eine Operation helfen. Bei einem Ergebnis im fraglichen Bereich wird eine Verlaufskontrolle empfohlen, während derer sich der Score sich verbessern oder verschlechtern kann.

Schlüsselwörter: Pferd / Septikämie / Kolik / Scoring System / adult

Establishing a sepsis-score for adult equine patients

Septicaemia is a serious and often fatal condition. For a prompt diagnosis, objective assessment of the grade and progression of septicaemia and the fast initiation or modification of possibly required intensive care, it is recommended to use a scoring system for patients with suspected sepsis. A sepsis scoring system exists for human patients and for several animal species, but in equines only for neonates. Therefore, this study implies to develop a scoring system for adult equine patients and to evaluate it by means of patient data. Eleven clinical (behaviour, heart rate, respiratory rate, temperature, petechiation, diarrhoea, dyspnoea, wounds, pulsation of the palmar medial and lateral digital arteries, colour of mucous membranes and evidence of an infection) and five laboratory parameters (white blood cell count, immature forms of neutrophils, thrombocyte count, calcium and fibrinogen) were included. These data are easy to determine by a practitioner. By assigning between zero and three points per parameter, a maximum of 42 points is possible. First, this system was tested on 30 equine patients with proven septicaemia (septicaemia group) and 30 equine patients with no septicaemia (control group). Regarding to the median values of these groups, the confidence interval and the receiver-operating-characteristic-curve, categories were assigned based on the determined points: ≥ 13 points = positive, 10-12 points = questionable, <10 points = negative. With a sensitivity of 0.96 and a specificity of 1.0 the result is more than satisfying. In adult horse patients, septicaemia is most frequently caused by a disease of the gastrointestinal tract. Therefore, the sepsis scoring system was tested on 1836 colic patients with eight different diagnoses (spasmodic colic, equine gastric ulcer syndrome (EGUS), impaction of the caecum or large colon, displacement of the large colon, strangulating obstruction of the small intestine, strangulating obstruction of the large intestine, acute colitis or thrombo-embolic colic). As expected, the highest sepsis scores occurred in patients with acute colitis (median value = 10) and thrombo-embolic colic (median value = 7). Low values were obtained in horses with spasmodic colic, EGUS and caecum or colon impactions (median value = 3). The sepsis scoring system is easy to use and provides a fast and safe assessment of adult equine patients without a time-consuming and cost-intensive blood culture. This is especially important in horses with colic for the determination of a prognosis and the necessity of intensive care including antibiotic therapy. If surgery is recommended, it is easier to estimate the prognosis and anaesthetic risk and to make a decision towards or against surgery. If the result is questionable, observation of the clinical course is recommended. Probably, the score is going to improve or worsen within a few hours after the initiation of treatment.

Keywords: Horse / septicaemia / colic / scoring system / adult / equine

Einleitung

Als Septikämie wird eine systemische Entzündungsreaktion mit klinischen Symptomen auf eine Infektion definiert, die hervorgerufen wird durch Stoffe, die sich auf Bakterien, Viren oder

Hefen befinden, oder von diesen sezerniert werden (Bone et al. 1992, Cunneen und Cartwright 2004). Kann als Ursache keine Infektion nachgewiesen werden, so handelt es sich nicht um eine Septikämie, sondern um SIRS (systemic inflammatory

response syndrome) (Tabelle 1). SIRS kann beispielsweise bei Verbrennung, Pankreatitis, Ischämie, Trauma, hämorrhagischem Schock und immunvermittelter Organschädigung entstehen (Bone et al. 1992, Roy 2004, Nathens und Marshall 1996).

Wenn die Kriterien für eine Septikämie aus der Humanmedizin auf das Pferd übertragen werden, so müssen mindestens zwei der folgenden klinischen bzw. labormedizinischen Kriterien erfüllt sein: Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe oder Hypokapnie, Leukozytose, Leukopenie, oder eine erhöhte Anzahl von unreifen, neutrophilen Granulozyten im Blut. Kommt es zusätzlich zu einem Multiorganversagen (multiple organ dysfunction syndrome = MODS), handelt es sich um eine schwere Septikämie. Bei Pferden kann ein solches Organversagen auftreten in Form einer Hufrehe, disseminierten intravaskulären Koagulopathie, pulmonalen, gastrointestinalen (z.B. paralytischer Ileus), renalen oder kardiovaskulären Dysfunktion. Ohne tierärztliche Therapie kann in diesen Fällen die Homöostase nicht aufrechterhalten werden. Der Entzündungsreaktion steht als Stressantwort eine antiinflammatorische Antwort gegenüber. Ist diese zu stark ausgeprägt, führt dies zu einer Immunsuppression und wird CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) genannt. Wenn sich die Zustände der SIRS und CARS bei einem Patienten abwechseln oder auch überlappen, so wird diese Situation als MARS (mixed anti-inflammatory response syndrome) bezeichnet (Bone et al. 1992, Roy 2004).

Klinische Symptome einer SIRS sind Tachykardie, Tachypnoe, gerötete Schleimhäute, verlängerte kapilläre Rückfüllungszeit, injizierte Skleren und Fieber. Das Allgemeinverhalten ist vermindert. Bei einer schweren Septikämie ist der Puls schwach und die Akren sind kühl, das Blutangebot ist verzögert (Roy 2004).

Bei SIRS kommt es häufig zu einer mittel- bis hochgradigen Leukopenie aufgrund einer Neutropenie bei gleichzeitigem Vorkommen von unreifen und toxischen neutrophilen Gra-

nulozyten. Ausdruck einer Hypovolämie und pulmonalen Dysfunktion sind eine Erhöhung des Hämatokrits, Laktatazidose und arterielle Hypoxämie. Des Weiteren sind eine Erhöhung der Kreatininkonzentration und der Serumaktivität der Leber- und muskelspezifischen Enzyme typisch. Die Gerinnungsparameter sind verändert in Form einer verlängerten Thromboplastinzeit und partiellen Thromboplastinzeit, einer Verminderung des Antithrombin IIIs, Thrombozytopenie und Erhöhung des Fibrinogens (Roy 2004).

In der Humanmedizin wurde gezeigt, dass von den Patienten mit Septikämie diejenigen, die verstarben, im Plasma höhere Konzentrationen von Interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10 und Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 aufwiesen (Andaluz-Ojeda et al. 2012). Außerdem wurde nachgewiesen, dass Patienten mit Septikämie häufig eine Hypokalzämie und eine Erhöhung des Parathormons (PTH) aufwiesen. Als Ursache wird vermutet, dass Knochen und Niere bei schwerkranken Patienten weniger sensibel auf PTH reagieren (Carlstedt et al. 1998). Außerdem akkumuliert das Calcium möglicherweise im Extrazellulärraum (Burchard et al. 1990), welche auf die Entzündungsreaktion zurückzuführen war. Die Konzentration an Parathormon (PTH) war bei Septikämie-Patienten erhöht (Carlstedt et al. 1998). Bei Pferden mit Enterokolitis sowie bei Fohlen mit Septikämie wurde im Vergleich zu gesunden Pferden ein vermehrtes Vorkommen von Hypokalzämie (79,7 % der Patienten) und Erhöhung des PTHs festgestellt (Toribio et al. 2001, Hurcombe et al. 2009). Eine induzierte Endotoxämie führte bei adulten Stuten zu Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie und Erhöhung der Konzentrationen von PTH und Insulin im Serum (Toribio et al. 2005). Bei humanen Patienten mit Septikämie ist auch das Prokaltitonin ein geeigneter Marker (Uzzan et al. 2006).

Fohlen mit Septikämie und Infektion mit einem gram-negativen Erreger haben häufiger ein vermindertes Allgemeinverhalten sowie eine niedrigere Anzahl von Leukozyten und Lymphozyten im Blut als mit gram-positiven Keimen. Waren die Fohlen mit mehreren, verschiedenen Bakterien infiziert, zeig-

Tab. 1 Überblick über die Definition verschiedener Entzündungs- und Septikämieformen. Angegebene Werte beziehen sich auf Menschen. In Anlehnung an Bone et al., 1992. / Overview about the definition from different kinds of inflammation and septicaemia. Named values are corresponding to humans. According to Bone et al., 1992.

	Definition
Infektion	Entzündungsreaktion aufgrund des Vorhandenseins von Mikroorganismen oder der Ansiedelung von Mikroorganismen in normalerweise sterilem Gewebe eines Tieres
Bakteriämie	Vorhandensein von vitalen Bakterien im Blut
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	Systemische Entzündungsreaktion auf verschiedene klinische Schädigungen. Mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: Innere Körpertemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$; Herzfrequenz >90 /Minute; Atemfrequenz >20 /Minute oder $\text{pCO}_2 <32$ mmHg (4,27 kPa); Leukozyten >12 G/l oder <4 G/l, oder >10 % stabkernige Neutrophile im Differentialblutbild
Septikämie	Systemische Reaktion auf eine Infektion, zwei der Kriterien (identisch mit SIRS) müssen erfüllt sein
Schwere Septikämie	Septikämie + Organversagen, Hypoperfusion oder Hypotension.
Septischer Schock	Septikämie + Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr und Beeinträchtigung der Perfusion, eventuell mit Laktatazidose, Oligurie oder akuter Beeinträchtigung des Bewusstseins
Septikämie-induzierte Hypotension	Systolischer Blutdruck <90 mmHg (12,00 kPa) oder eine Verminderung von ≥ 40 mmHg (5,33 kPa) gegenüber dem Ausgangswert ohne Vorhandensein anderer Gründe für eine Hypotension
Multi-Organversagen (Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)	Beeinträchtigte Organfunktion bei akut kranken Patienten. Homöostase kann ohne therapeutisches Eingreifen nicht aufrechterhalten werden.

ten sie häufiger eine Tachykardie, Atemnot und Abweichungen der im Blut bestimmten Konzentrationen von Natrium, Chlorid und Harnstoff sowie eine Azidose als Patienten mit einer Monoinfektion. Die Überlebensrate war bei Mehrfachinfektionen geringer (Corley et al. 2007).

Um die klinische Diagnosestellung zu erleichtern, wurde in der Humanmedizin ein Scoring System für die Septikämie unter anderem von Elebute und Stoner (1983) entwickelt. Betrachtet werden dabei lokale Effekte der Septikämie, Fieber, sekundäre Effekte der Sepsis und Labordaten. Verschiedenen Symptomen wurden dann 0 bis 6 Punkte zugeordnet und alle vergebenen Punkte wurden zu einer Gesamtsumme addiert. Die Prognosestellung wurde durch die bei der Erstuntersuchung ermittelte Gesamtpunktzahl, aber auch durch Betrachtung der Entwicklung des Septikämiescores erleichtert.

Von Fecteau et al. (1997) wurde ein System zur Bestimmung des Sepsis Scores für neugeborene Kälber entwickelt. In diesem Fall wurden dabei die Kotkonsistenz, der Hydratationszustand, das Allgemeinverhalten, der klinische Befund des Nabels und die skleralen Gefäße einbezogen und abhängig vom Befund jeweils 0 bis 3 Punkte vergeben. Zusätzlich wurden Punkte vergeben, wenn eine Infektion nachgewiesen werden konnte und wenn das Kalb älter als 7 Tage war. Je höher die Gesamtsumme war, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Bakteriämie.

Brewer und Koterba (1988) haben ein Scoring System für die Septikämie bei equinen Neonaten erstellt. Dieses System war mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 86 % zufriedenstellend. Es wurden 0 bis 4 Punkte vergeben abhän-

gig von Parametern des Blutbildes (Anzahl der neutrophilen Granulozyten, stabkernigen Neutrophilen, vermehrte Granulation oder Vakuolisierung in den Neutrophilen sowie Konzentration des Fibrinogens) sowie Vorhandensein von ausreichend Immunglobulin G, Hypoglykämie, arterielle Sauerstoffsättigung und Vorliegen einer metabolischen Azidose. Bei der klinischen Untersuchung wurden das Vorliegen von Petechien, Fieber, Hypotonie, Koma, vermindertem Allgemeinbefinden, Krämpfe, Uveitis anterior, Diarrhoe, Dyspnoe, Umfangsvermehrung der Gelenke und offene Wunden einbezogen. Im Vorbericht wurde Wert gelegt auf den Ablauf der Geburt und dabei entstandene Komplikationen sowie eine mögliche Frühgeburt. Ab einer Punktzahl von 12 wurde von einer Septikämie ausgegangen. In dieses Scoring System wurden nur Fohlen im Alter von maximal 12 Tagen einbezogen, da es sich bei älteren Fohlen als ungenau erwies. Es war einer Bewertung anhand einzelner Blutparameter wie z.B. der Anzahl der stabkernigen Neutrophilen oder das Verhältnis der stabkernigen zu segmentkernigen Neutrophilen sowie der Fibrinogenkonzentration deutlich überlegen.

Dieses System mit 14 verschiedenen Kriterien schnitt gegenüber einem computergesteuerten Programm, welches nur sechs Kriterien beinhaltete, besser ab, vor allem bezüglich der korrekten Diagnose mit 90,5 % gegenüber 88,4 %. Es ergab auch deutlich weniger falschnegative Ergebnisse (8,3 % gegenüber 13,8 %) (Brewer et al. 1988). Damit liegt die Falsch-Negativ-Rate dieses Scoring Systems auch deutlich unter der von Blutkulturen mit 19 % (Wilson und Madigan 1989). Dieses Scoring System erwies sich als hilfreich bei der Einschätzung der Prognose bezüglich des Überlebens neugeborener Fohlen (Peek et al. 2006).

Tab. 2 Ermittlung des Sepsis-Scores bei adulten Pferdepatienten mit Hilfe von 16 verschiedenen, klinischen und labormedizinischen Parametern.

Ggr. = geringgradig, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig, Aa. dig. palm. med. et lat. = Arteriae digitales palmares mediales et laterales.

Referenzbereiche der Laborparameter nach Gieseler 2012.

Determination of the sepsis score in adult horse patients with 16 different parameters, consisting of clinical and laboratory data. Reference range of laboratory parameters according to Gieseler 2012.

Parameter	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Punkte
Allgemeinverhalten	Ruhig, aufmerksam	ggr. vermindert	mgr. vermindert	hgr. vermindert	
Herzfrequenz/ min	28 – 40	41-60	61-80	> 80	
Atmungsfrequenz/min	10 – 14	15-25	26-45	> 45	
Innere Körpertemperatur (C°)	37,5 – 38,0	37,0 - 37,4 oder 38,1 – 38,5	36,5 – 36,9 oder 38,6-39,0	< 36,5 oder> 39,0	
Petechien	nicht vorhanden		vorhanden		
Diarrhoe	nicht vorhanden		vorhanden		
Dyspnoe	nicht vorhanden		vorhanden		
Wunden	nicht vorhanden		vorhanden		
Vermehrte Pulsation der Aa. dig. palm. med. et lat.	nein	ggr.	mgr.	hgr.	
Schleimhäute	blassrosa	ggr. gerötet	mgr. gerötet	hgr. gerötet	
Infektion nachweisbar	nein			ja	
WBC (G/l)	4,9 – 12,6	4,0-4,8 oder 12,7-15,0	3,0-3,9 oder 15,1-	< 3,0 oder > 20,0	
Stabkernige Neutrophile (%)	0 - 1	2 – 5	5 – 10	> 10	
Thrombozyten (G/l)	122 - 315	60-121	30-59	< 30	
Calcium (mmol/l)	2,7 – 3,2	< 2,7			
Fibrinogen (g/l)	2 – 4	4,1 – 6	6,1 – 8	> 8	
				Summe	

Obwohl eine Septikämie auch bei adulten Pferdepatienten häufig vorkommt, gibt es dafür bislang kein Scoring System. Es ist jedoch zu bedenken, dass beispielsweise beim Kolikpatienten auch ohne vorliegende schwere Entzündungsreaktion häufig Herz- und Atmungsfrequenz erhöht sind, was bei alleiniger Nutzung der fünf Septikämiekriterien aus der Humanmedizin zu vielen falsch-positiven Ergebnissen führen könnte. Ziel dieser Studie war es darum, ein Scoring System für die Septikämie bei adulten Pferdepatienten zu entwickeln. Eigene Patientendaten dienten zur Überprüfung und Einschätzung der Anwendbarkeit dieses Systems.

Material und Methoden

In das Scoring System für adulte Pferdepatienten (Tabelle 2) werden als klinische Parameter das Allgemeinverhalten, Herz- und Atmungsfrequenz, die innere Körpertemperatur (°C), die Farbe der Kopfschleimhäute und das Vorliegen von Petechien, Diarrhoe, Dyspnoe, Wunden und einer vermehrten Pulsation der Arteriae digitales palmares mediales et laterales einbezogen. Außerdem wird eingerechnet, ob eine Infektion nachweisbar ist. Zusätzlich gehen in die Bewertung die labormedizinischen Parameter Leukozyten (G/l), stabkernige Neutrophile (%), Thrombozyten (G/l), Calcium (mmol/l) und Fibrinogen (g/l) ein. Für die einzelnen Parameter wurde eine Einteilung erstellt, anhand derer jeweils 0 bis 3 Punkte vergeben werden können. Die Summe der ermittelten Punkte ergibt einen Wert zwischen 0 und 42.

Dieser Sepsis-Score wurde bei insgesamt 1896 Patienten der Medizinischen Tierklinik mit einem Alter von mindestens 2 Jahren aus den Jahren 1994 bis 2012 ermittelt. Außerdem wurden das Geschlecht, die Rasse, Körpermasse, Diagnose und der Ausgang der Erkrankung (Heilung, Euthanasie, Exitus letalis) dokumentiert.

Zusätzlich wurde ausgewertet, wie viele der fünf bislang üblichen Septikämiekriterien der Humanmedizin (übertragen auf das Pferd: innere Körpertemperatur $<36^{\circ}\text{C}$ oder $>38,5^{\circ}\text{C}$, Herzfrequenz $\geq 48/\text{Minute}$, Atmungsfrequenz $>20/\text{Minute}$, Leukozyten $\leq 4,5 \text{ G/l}$ oder $\geq 12 \text{ G/l}$, stabkernige Neutrophile $>5\%$) jeweils von den Pferdepatienten erfüllt wurden. Anschließend wurden diese Ergebnisse mit dem ermittelten Sepsis-Score verglichen.

Von den Patienten hatten 30 Pferde generalisierte Krankheiten (= Septikämiegruppe), bei denen anhand der klinischen und teilweise auch pathologisch-anatomischen Befunde und mit Hilfe des Nachweises von einem oder mehreren Infektionserregern eine Septikämie diagnostiziert wurde (zum Beispiel septische Peritonitis, hochgradige infektiöse Bronchitis). Zum Vergleich wurden 30 Patienten mit der Diagnose einer Recurrent Airway Obstruction, eindeutig ohne Septikämie, ausgewertet (= Kontrollgruppe).

Anhand dieser Daten wurde ein Cut-off-Wert bestimmt, der für bzw. gegen das Vorliegen einer Septikämie spricht. Anschließend erfolgte die Auswertung von 1836 Kolikpatienten der Medizinischen Tierklinik aus den Jahren 1994 bis 2011 (Kolikgruppe). Diese Gruppe wurden anhand der Diagnose in acht Untergruppen (1. Spastische Kolik, 2. EGUS, 3. Obstipation des Colons oder Caecums, 4. Dislocatio coli, 5. Strangulation

des Dünndarmes, 6. Strangulation des Dickdarmes (Torsio coli totalis, Dislocatio coli ad dextram cum torsione, 7. akute Colitis und 8. thrombotisch-embolische Kolik) unterteilt und diese wurden wiederum miteinander verglichen.

Statistik

Die Ergebnisse werden bei Vorliegen einer Normalverteilung als Mittelwerte mit Standardabweichung, ansonsten als Median mit 1. und 3. Quartil bzw. Minimal- und Maximalwert angegeben. Korrelationen wurden nach Pearson, signifikante Unterschiede mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes bestimmt. Das Signifikanzniveau ist $p < 0,01$. Spezifität und Sensitivität wurden für das Scoring-System ebenso wie für die bisherige Beurteilung anhand der fünf „Septikämiekriterien“ ermittelt. Zur Auswahl eines Cut-off-Wertes beim Scoring System wurden außerdem die Receiver-operating-characteristic- (ROC-) Kurve und das 95 % Konfidenzintervall herangezogen.

Ergebnisse

Septikämiegruppe

Diese Gruppe bestand aus zwei Hengsten, neun Wallachen und 19 Stuten. Es waren 15 Warmblüter, sieben Ponies oder Kleinpferde, fünf Kaltblüter und drei Vollblüter. Das Alter betrug zwischen 2 und 24 Jahren (Median = 10,5 Jahre). Die Pferde hatten eine Körpermasse zwischen 70 und 707 kg (Median 525 kg). Die Diagnosen waren septische Peritonitis ($n=7$), nekrotisierende Enterocolitis ($n=6$), eitrige (Aspirations-) Bronchopneumonie ($n=5$), malignes Ödem, Intoxikation (je $n=2$), eitrig-nekrotisierende Meningitis, Luftsackempyem, nekrotisierende Glossitis, Endo- und Myokarditis, Pleuritis und Perikarditis, Myopathie und Metritis, Wundinfektion oder EHV-Infektion (je $n=1$). Abhängig von der jeweiligen Krankheit wurden in einem Punktat, Trans-Trachealer-Lavage-Flüssigkeit, einem Biopat oder einem Wundtupfer bzw. bei der Probenentnahme im Rahmen einer Sektion Es wurden folgende Bakterien nachgewiesen: E.coli ($n=11$), Streptococcus equi subsp. zooepidemicus ($n=4$), Staphylococcus aureus ($n=3$), Clostridium perfringens, Mucor spp., Moraxella spp., Enterococcus faecalis (je $n=2$), Staphylococcus haemolyticus, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis, Aspergillus spp., Bacteroides fragilis, Bacillus spp., Clostridium septicum, Corynebacterium spp. (je $n=1$). Bei einzelnen Pferden wurden mehrere Spezies nachgewiesen.

In dieser Gruppe waren die ermittelten Sepsis-Scores normal verteilt und lagen zwischen 7 und 25 (Mittelwert 15,60, Standardabweichung 4,09; 95 % Konfidenzintervall: 13,88-17,05) (Abbildung 1). Es waren zwischen einem und fünf der Septikämiekriterien verändert (Mittelwert 3,10 mit Standardabweichung 1,09). Die Korrelation zwischen dem Sepsis-Score und der Anzahl veränderter Septikämiekriterien lag bei 0,526 und war signifikant ($p = 0,003$).

Kontrollgruppe

Bei den 30 Pferden mit RAO handelte es sich um zwei Hengste, 10 Wallache und 18 Stuten. Die Rassen waren Warmblut

(n=20), Kaltblut (n=5) und Kleinpferd oder Pony (n=5). Das Alter lag zwischen 2 und 23 Jahren (Median = 13,5 Jahre). Die Körpermasse betrug zwischen 380 und 835 kg (Median 567,5 kg). Die RAO wurde bei 8 Pferden als geringgradig, bei 12 Pferden als mittelgradig und bei 10 Pferden als hochgradig beurteilt. Die ermittelten Sepsis-Scores waren auch hier normal verteilt und lagen zwischen 1 und 13 (Mittelwert 4,37 mit Standardabweichung 2,79; 95 % Konfidenzintervall: 3,57-5,63) (Abbildung 1). Es waren zwischen 0 und 3 der Septikämiekriterien verändert (Mittelwert 1,40 mit Standardabweichung 1,13). Mit dieser Methode gelten 15 von 30

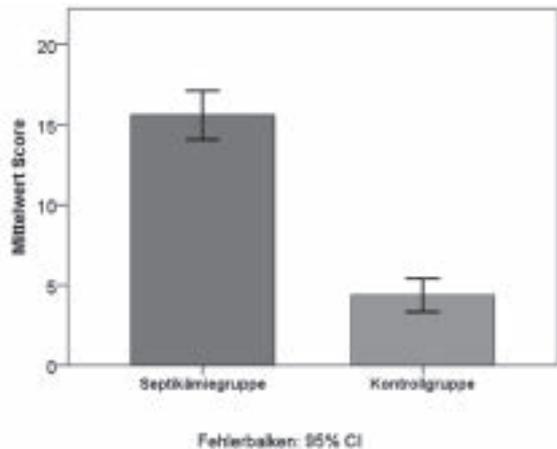


Abb. 1 95 % Konfidenzintervall und Mittelwert des Sepsis-Scores von 30 Pferden mit Septikämie und 30 Pferden einer Kontrollgruppe
95 % Confidence interval and mean value of the sepsis score from 30 horses with septicaemia and 30 control horses

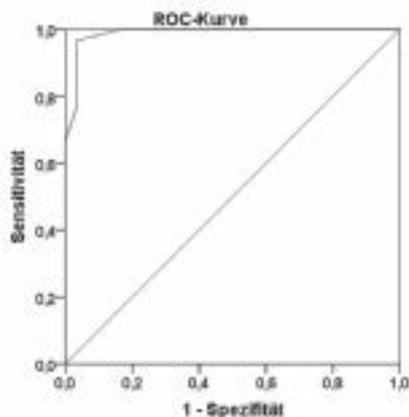


Abb. 2 Receiver-operating-characteristic-(ROC)-Kurve zur Ermittlung des optimalen Cut-off-Wertes beim Sepsis-Score für adulte Pferdepatienten
Receiver-operating-characteristic-(ROC)-Curve for determination of the best cut-off-value regarding the sepsis-score for adult equine patients

Pferden der Kontrollgruppe als septikämisch, da bei ihnen mindestens zwei Septikämiekriterien verändert sind. Betrachtet man die Septikämie- und die Kontrollgruppe, so erreicht man eine Sensitivität von 0,90 und eine Spezifität von 0,50 bei der Nutzung der fünf Septikämiekriterien.

Die Korrelation zwischen dem Sepsis-Score und der Anzahl veränderter Septikämiekriterien lag bei 0,608 und war signifikant ($p=0,000$). Die höchste Sensitivität (0,97) erreicht

man mit dem Sepsis-Score bei einem Cut-off-Wert von 10. In diesem Fall liegt auch die Spezifität bei 0,97. Bei einem Cut-off-Wert von 13 ist die Spezifität optimal (1,0), die Sensitivität sinkt aber auf 0,8. Darum ist es sinnvoll, Patienten bei einem Wert von unter 10 als nicht-septikämisch, bei einem Wert von 10 bis 12 als fraglich und bei einem Wert von mindestens 13 als sicher septikämisch zu betrachten. Bei dieser Beurteilung erreicht man eine Sensitivität von 0,96 und eine Spezifität von 1,0. Die ROC-Kurve dazu ist in Abbildung 2 dargestellt.

Kolikgruppe

Das Alter der Pferde betrug zwischen 2 und 35 Jahren (Median 8 Jahre). Es waren 1246 Warmblüter, 170 Vollblüter, 76 Kaltblüter und 343 Ponies und Kleinpferde. Davon waren 1058 Stuten, 583 Wallache und 190 Hengste. Die Körpermasse betrug zwischen 75 und 1000 kg (Median 519 kg). Die am häufigsten gestellte Diagnose war eine Obstipation des Colons oder Caecums (n=615), es folgten Dislocatio coli (n=443), Strangulation des Dünndarmes (n=271), spastische Kolik (n=227), Strangulation des Dickdarmes (n=158), EGUS (n=95), thrombotisch-embolische Kolik (n=15) oder akute Colitis (n=12). Von diesen Patienten wurden 1308 geheilt, 288 verstarben oder wurden euthanasiert. Die Therapie erfolgte in 1354 Fällen konservativ und in 378 Fällen chirurgisch.

Abbildung 3 zeigt die Medianwerte des Sepsis-Scores für die unterschiedlichen Kolikformen. Den höchsten Sepsis-Score

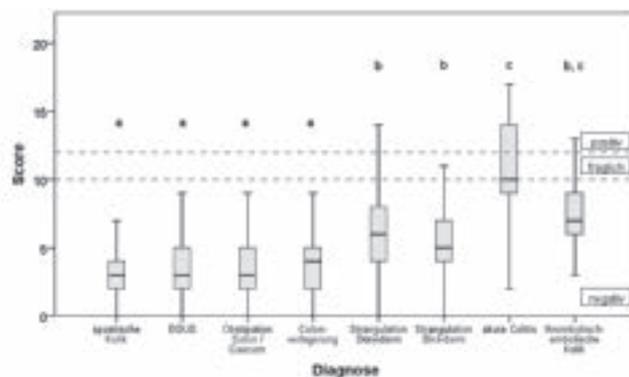


Abb. 3 Box Plots des ermittelten Sepsis-Scores von 1836 Pferden mit acht verschiedenen Kolikformen. Score <10 = negativ, 10-12 = fraglich, >12 = positiv. Signifikanter Unterschied zwischen Box Plots mit unterschiedlichen Buchstaben.
Box plots of the sepsis score from 1836 horses with eight different types of colic. Score <10 = negative, 10-12 = questionable, >12 = positive. Significant differences between box plots with different letters.

hatten die Patienten mit akuter Colitis (Median = 10) gefolgt von Patienten mit thrombotisch-embolischer Kolik (Median=7). Die niedrigsten Medianwerte wurden erzielt bei spastischer Kolik, EGUS und Obstipation des Colons oder Caecums (jeweils = 3).

Tabelle 3 zeigt, wie viel Prozent der Patienten je Kolikform anhand des Scoring-System als negativ, fraglich oder positiv

Tab. 3 Diagnose, Anzahl der Pferdepatienten und Prozentsätze der anhand des Scoring Systems ermittelten Einteilung in negativ, fraglich und positiv bezüglich einer Septikämie von 1836 Kolikpatienten der Medizinischen Tierklinik. EGUS = Equine gastric ulceration syndrome
Diagnosis, numbers and percentages of 1836 colic horses which are estimated as negative, questionable and positive regarding to septicemia with the sepsis score. EGUS = Equine gastric ulceration syndrome

Nummer	Diagnose	Anzahl Pferde	Negativ (%)	Fraglich (%)	Positiv (%)
1	Colica spastica	227	99,12	0,88	0
2	EGUS	95	97,89	1,05	1,05
3	Obstipation des Colons oder Caecums	615	98,05	1,46	0,49
4	Dislocatio coli	443	98,87	1,13	0
5	Strangulation des Dünndarmes	271	85,98	10,33	3,69
6	Strangulation des Dickdarmes	158	89,87	8,23	1,90
7	Colitis	12	33,33	33,33	33,33
8	Thrombotisch-embolische Kolik	15	86,67	6,67	6,67
<i>Gesamt</i>		<i>1836</i>	<i>95,37</i>	<i>3,43</i>	<i>1,20</i>

bezüglich einer Septikämie eingestuft wurden. Beim Vergleich der verschiedenen Kolikformen untereinander fiel auf, dass Patienten mit den Kolikformen Strangulation Dünndarm, akuter Colitis oder thrombotisch-embolische Kolik einen signifikant höheren Score hatten als Patienten mit spasmodischer Kolik, EGUS, Obstipation oder Colonverlagerung. Patienten mit akuter Colitis haben einen signifikant höheren Score als Patienten mit allen anderen Kolikformen bis auf thrombotisch-embolische Kolik.

Insgesamt hatten 1751 (95,37%) Kolikpatienten einen Score unter 10, 63 Pferde (3,43 %) lagen bei 10 bis 12 und 22 Patienten (1,20%) hatten einen Score von ≥ 13 . Letztere waren zehn Patienten mit Dünndarmstrangulation, vier Patienten mit akuter Colitis, jeweils drei Patienten mit Dickdarmstrangulation und Obstipatio coli und je ein Patient mit EGUS oder thrombotisch-embolischer Kolik. Im fraglichen Bereich waren besonders häufig Patienten mit Dünndarm- (n=28) und Dickdarmstrangulation (n=13) vertreten (Tab 3, Abb 3).

Bei 407 Kolikpatienten (22,17%) war keines der fünf humanmedizinischen „Septikämiekriterien“ erfüllt. Es lagen bei 605 Pferden (32,95%) ein Septikämiekriterium, bei 532 Pferden (28,98%) zwei Kriterien, bei 229 Pferden (12,47%) drei Kriterien, bei 54 Pferden (2,94%) vier Kriterien und bei 9 Pferden (0,49%) fünf Kriterien vor. Somit waren bei 1012 Kolikpatienten (55,12 %) weniger als zwei Septikämiekriterien erfüllt und bei 824 Patienten (44,88 %) zwei oder mehr Kriterien. Auch in dieser Gruppe war die Korrelation zwischen Sepsis-Score und der Anzahl veränderter Septikämiekriterien mit 0,771 signifikant ($p=0,000$).

Diskussion

Eine optimale Therapie basiert auf der Stellung einer korrekten Diagnose. Wenn die Kriterien für die Stellung einer Diagnose unsicher oder unpräzise sind, ist die darauf basierende Therapie suboptimal (Nathens und Marshall 1996)! Zur genauen Diagnosestellung und Einschätzung der Schwere einer Krankheit ist ein Scoring System sinnvoll. Dieses erleichtert auch die begründete Bewertung der Diagnose und eine fundierte Prognosestellung eines Patienten mit Septikämie (Bone et al. 1992). Optimal für die Diagnosestellung ist das

Vorliegen einer positiven Blutkultur, was aber kostenintensiv ist und bei vielen Patienten zu viel Zeit benötigt (Brewer und Koterba 1988, Corley et al. 2007). Darum kann bis zum Beginn der Therapie meist nicht auf das Ergebnis einer Blutkultur gewartet werden.

Ein großer Vorteil bei Vorliegen einer Blutkultur ist die Möglichkeit zur gleichzeitigen Anfertigung eines Antibiotogramms (Russell et al. 2008). Allerdings wurden von den bei einer Sektion nachgewiesenen Bakterien, abhängig vom jeweiligen Keim, zwischen 10 und 67 % in einer Blutkultur nicht nachgewiesen. Auch der am häufigsten nachgewiesene Keim *E. coli* wurde in 59 % der Fälle bei der vorangegangenen Blutkultur nicht entdeckt. Bei grampositiven und anaeroben Bakterien war die Falsch-Negativ-Quote deutlich niedriger als bei gramnegativen Keimen. Insgesamt lag die Falsch-Negativ-Rate bei 19 % (Wilson und Madigan 1989). Es gibt verschiedene Gründe für eine falschnegative Blutkultur, wie beispielsweise eine antibiotische Behandlung vor der Blutentnahme, wenig Probenmaterial, Fehler beim Transport, oder dass sich die Bakterien zum Zeitpunkt der Probenentnahme nicht im Blut befinden (Wilson und Madigan 1989).

In der vorliegenden Studie wurde ein Scoring System für die Septikämie beim adulten Pferd entwickelt. Darin einbezogen wurden 16 Parameter, die sich bei den bisher veröffentlichten Untersuchungen aus der Human- und Veterinärmedizin bei einer Abweichung vom Normalbefund als hinweisend für eine Septikämie herausgestellt haben. Besonderen Wert wurde auf die leichte Erfassbarkeit der Befunde gelegt und die Verwendung von Parametern, die klinisch und labormedizinisch routinemäßig untersucht werden und innerhalb kürzester Zeit verfügbar sind. Blutkulturen wurden nicht einbezogen, jedoch wurde bei den Patienten der Septikämiegruppe ein Bakteriennachweis gemacht, um die Septikämie als Ursache der Krankheit bzw. des Todes zu erfassen.

Das System wurde bei 1896 Patienten angewandt und abhängig von der ermittelten Punktzahl erfolgte eine Einteilung in positiv (≥ 13 Punkte), fraglich (10-12 Punkte) und negativ (< 10 Punkte) bezüglich des Vorliegens einer Septikämie. Mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 100 % ist diese Einteilung mehr als zufriedenstellend und bringt deutlich bessere Ergebnisse als das Scoring System für Fohlen von Brewer und Koterba (1994). Auch im Vergleich zu

den von der Humanmedizin häufig verwandten fünf „Septikämiekriterien“ mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 50 % schneidet das hier verwendete Septikämie-Scoring-System wesentlich besser ab.

Bei Pferden wird die Septikämie am häufigsten durch Bakterien und deren Produkte verursacht, selten durch Viren oder Pilze. Auch durch Parasiten wie beispielsweise *Babesia* spp. oder *Anaplasma phagocytophilum*. wird eine Septikämie hervorgerufen (Schusser et al. 2007). Während bei Fohlen der Primärherd meist eine infektiöse Enteritis oder bakteriell verursachte Pneumonie ist, kommt es bei adulten Pferden häufig im Verlauf einer gastrointestinalen Krankheit (Kolik, proximale Enteritis, akute Colitis) zu einer Septikämie und wird eher durch die Freisetzung großer Mengen Endotoxine verursacht als durch die Bakterien selbst (Roy 2004). Darum wurden in die vorliegende Studie Patienten mit Kolik einbezogen. Auch bei einer hochgradigen bakteriellen Pneumonie oder Pleuropneumonie, einem malignen Ödem, Retentio secundinarum oder Metritis kann eine Septikämie entstehen (Roy 2004).

Bei den Kolikpatienten hatten diejenigen mit spastischer Kolik, EGUS, primärer Obstipation oder Colonverlagerung den niedrigsten Sepsis-Score. Das überrascht nicht, da es bei diesen Kolikformen in der Regel nicht zu einer Darmwandnekrose infolge hämorrhagischer Infarzierung oder ischämischer Nekrose kommt (Huskamp et al. 2006). Im Gegensatz dazu sind sowohl bei Patienten mit Strangulationsileus als auch bei Patienten mit akuter Colitis die Konzentrationen von freiem Hämoglobin und TNF- α im Blut aufgrund einer Endotoxämie und intravaskulärer Hämolyse erhöht (Kyaw et al. 2008, Morris et al. 1991). Entsprechend lag der Sepsis-Score bei Strangulation des Dün- oder Dickdarmes und bei thrombotisch-embolischer Kolik signifikant höher. Diese Koliken führen zu einer fortschreitenden Ischämie der betroffenen Darmwand und Bakterientoxine gelangen in den Blutkreislauf (Moore et al. 1981).

Bei einer akuten Colitis kommt es häufig zur Endotoxämie, Septikämie, Besiedlung von Organen mit Bakterien und Immunsuppression. Es liegt eine hochgradige Entzündung des Darmes bis hin zu Ulzerationen des Epithels vor (Jones 2009, Schiefer 1981). Aufgrund dessen ist gut nachvollziehbar, dass der Sepsis-Score bei dieser Krankheit den höchsten Median-Wert hat und im Vergleich zu den meisten anderen Kolikformen signifikant höher war. Nur bei 33,33 % dieser Patienten wurde ein negatives Ergebnis erzielt. Dies ist mit großem Abstand zu allen anderen Diagnosen der niedrigste Wert. Dadurch wird die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen antibiotischen Therapie bei Patienten mit akuter Colitis neben der symptomatischen Therapie mit Infusionslösungen und Antiphlogistika (Feary und Hassel 2006) abermals verdeutlicht.

Bei Patienten mit Darmverschluss spielt die Zeit bis zum Beginn der Intensivtherapie eine entscheidende Rolle. Es ist darum nicht möglich, das Ergebnis einer Blutkultur vor einer antibiotischen Therapie abzuwarten. Um dennoch möglichst erfolgreich wirksame Antibiotika einzusetzen, können die Antibiotogramme von vorangegangenen Blutkulturen als Anhaltspunkt für die Auswahl eines Antibiotikums genutzt werden. Der Sepsis-Score ist darüber hinaus hilfreich bei der Ent-

scheidung für oder gegen eine Kolikoperation sowie bei deren Durchführung, da der Patient bei Vorliegen einer Septikämie bezüglich der Narkose anhand der Klassifizierung des Allgemeinzustandes der American Society of Anaesthesiologists (ASA) als ASA III oder ASA IV einzustufen ist. Die Prognose ist somit vorsichtig bis schlecht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das hier entwickelte Scoring System für adulte Pferdepatienten bezüglich des Vorliegens einer Septikämie einfach angewendet werden kann und nützliche Hinweise bezüglich der Prognose und Therapie liefert. Dies trifft nicht nur auf Patienten mit Infektionen zu, sondern auch auf Kolikpatienten. Liegt das Ergebnis im fraglichen Bereich, so wird eine Verlaufskontrolle mit wiederholter, aktualisierter Bestimmung des Scores empfohlen. Es bleibt zu beachten, dass eine falsch-positive Bewertung mit nachfolgender antibiotischer Behandlung als weniger fatal eingeschätzt wird als eine falsch-negative Bewertung mit Unterlassung dieser Therapie (Brewer und Koterba 1988).

Literatur

- Andaluz-Ojeda D., Bobillo F., Iglesias V., Almansa R., Rico L., Gandia F., Resino S., Tamavo E., de Lejarazu R. O. und Bermeio-Martin J. F. (2012) A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improve mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine* 57, 332-336
- Blikslager A. T. (2009) Surgical disorders of the small intestine: Strangulating obstruction. In: *Large Animal Internal Medicine*. Smith B.P. Mosby Elsevier (St. Louis, Missouri, USA), 4. Auflage, 732-734
- Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M. H. und Sibbald W. J. (1992) accp/sccm consensus conference. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 101, 1644-1655
- Brewer B. D. und Koterba A. M. (1988) Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Vet. J.* 20, 18-22
- Brewer B. D., Koterba A. M., Carter R. L. und Rowe E. D. (1988) Comparison of empirically developed sepsis score with a computer generated and weighted scoring system for the identification of sepsis in the equine neonate. *Equine Vet. J.* 20, 23-24
- Carlstedt F., Lind L., Rastad J., Stjernström H., Wide L. und Ljunghall S. (1998) Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 28, 898-903
- Corley K. T. T., Pearce G., Magdesian K. G. und Wilson W. D. (2007) Bacteraemia in neonatal foals: clinicopathological differences between Gram-positive and Gram-negative infections, and single organism and mixed infections. *Equine Vet. J.* 39, 84-89
- Cunneen J. und Cartwright M. (2004) The Puzzle of Sepsis. Fitting the Pieces of the Inflammatory Response with Treatment. *AACN Clinical Issues* 15, 18-44
- Elebute E. A. und Stoner H. B. (1983) The grading of sepsis. *Br. J. Surg.* 70, 29-31
- Feary D. J. und Hassel D. M. (2006) Enteritis and Colitis in Horses. *Vet. Clin. Equine* 22, 437-479
- Gieseler T. (2012) Alters- und rasseabhängige Referenzbereiche für hämatologische und klinisch-chemische Parameter beim Pferd. *Diss. Med. Vet. Leipzig*
- Hurcombe S. D. A., Toribio R. E., Slovis N. M., Saville W. J., Mudge M. C., Macgillivray K. und Frazer M. L. (2009) Calcium regulating hormones and serum calcium and magnesium concentrations in septic and critically ill foals and their association with survival. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 335-343

- Huskamp B., Kopf N., Scheidemann W. und Schusser G. F. (2006) Magen-Darm-Trakt. In: Handbuch Pferdepraxis. Dietz O., Huskamp B. Enke Verlag (Stuttgart), 3. Auflage, 431-526
- Jones S. L. (2009) Medical Disorders of the Intestine. Acute Diarrhea. In: Large Animal Internal Medicine. Smith B.P. Mosby Elsevier (St. Louis, Missouri, USA), 4. Auflage, 742-743
- Kyaw W. O., Uhlig A., Köller G., Sack U. und Schusser G. F. (2008) Freies Hämoglobin und Tumor-Nekrose-Faktor- α im Blut von Pferden von Kolik oder akuter Kolitis. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 121, 440-445
- Marsh P. S. und Palmer J. E. (2001) Bacterial isolates from blood and their susceptibility patterns in critically ill foals: 543 cases (1991-1998). J. Am. Vet. Med. Assoc. 218, 1608-1610
- Moore J. N., White N. A., Berg J. N., Trim C. M. und Garner H. E. (1981) Endotoxemia follows experimental intestinal strangulation obstruction in ponies. Can. J. Comp. Med. 45, 330-332
- Morris D. D., Moore J. N. und Crowe N. (1991) Serum tumor necrosis factor activity in horses with colic attributable to gastrointestinal tract disease. Am. J. Vet. Res. 52, 1565-1569
- Nathens A. B. und Marshall J. C. (1996) Sepsis, SIRS, and MODS: What's in a Name? World J. Surg. 20, 386-391
- Peek S. F., Semrad S., McGuirk S. M., Riseberg A., Slack J. A., Marques F., Coombs D., Lien L., Keuler N. und Darien B. J. (2006) Prognostic value of clinicopathologic variables obtained at admission and effect of antiendotoxin plasma on survival in septic and critical ill foals. J. Vet. Intern. Med. 20, 569-574
- Roy M-F. (2004) Sepsis in adults and foals. Vet. Clin. Equine 20, 41-61
- Russell C. M., Axon J. E., Blishen A. und Begg A. P. (2008) Blood culture isolates and antimicrobial sensitivities from 427 critically ill neonatal foals. Aust. Vet. J 86, 266-271
- Schiefer H. B. (1981) Equine Colitis "X", still an enigma? Can. Vet. J 22, 162-165
- Schusser G. F., Grosche A., Kyaw W. O., Kölbl M., Recknagel S., Uhlig A. und Beelitz P. (2007) Klinik und labormedizinische Befunde bei Pferden mit equiner granulozytärer Ehrlichiose. Pferdeheilkunde 23, 351-356
- Toribio R. E., Kohn C. W., Chew D. J., Sams R. A. und Rosol T. J. (2001) Comparison of serum parathyroid hormone and ionized calcium and magnesium concentrations and fractional urinary clearance of calcium and phosphorus in healthy horses and horses with enterocolitis. Am. J. Vet. Res. 62, 938-947
- Toribio R. E., Kohn C. W., Hardy J. und Rosol T. J. (2005) Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced endotoxemia. J. Vet. Intern. Med. 19, 223-231
- Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M. und Perret G. Y. (2006) Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. Crit. Care Med. 34, 1996-2003
- Wilson W. D. und Madigan J. E. (1989) Comparison of bacteriologic culture of blood and necropsy specimens for determining the cause of foal septicaemia: 47 cases (1978-1987). J. Am. Vet. Med. Assoc. 195, 1759-1763

Prof. Dr. Gerald F. Schusser
Medizinische Tierklinik
Universität Leipzig
An den Tierkliniken 11
04103 Leipzig
schusser@vmf.uni-leipzig.de